

ÜBER BEZIEHUNGEN ZWISCHEN MUNDSCHEIMHAUTAPHTHEN
UND ZAHNVERÄNDERUNGEN

MARGOT SCHMIDT

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. med. G.W. Korting)

ÜBER BEZIEHUNGEN ZWISCHEN MUNDSCHLEIMHAUTAPHTHEN
UND ZAHNVERÄNDERUNGEN

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnmedizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

MARGOT SCHMIDT

geb. HICKETHIER

aus Wien

MAINZ 1972

Dekan: Professor Dr. med. K.H. Bäßler
Referent: Professor Dr. med. G. Brehm
Korreferent: Professor Dr. med. G.W. Korting
Tag der mündlichen Prüfung: 11. 1. 1973



Gesamtherstellung
DITTERS-BÜRODIENST
Heidesheim/Mainz
Telefon 06132/5711

INHALTSVERZEICHNIS

- I. Einleitung
- II. Übersicht über die chronisch rezidivierenden Aphthen
 - a Geschichte
 - b Symptomatologie und Histologie
 - c Ätiologie
 - d Erbgang
 - e Differentialdiagnose
 - f Therapie
 - g Prognose
- III. Übersicht über den Trisymptomenkomplex von BEHCET bzw. die Grande Aphthose von TOURAINE
 - a Geschichte
 - b Symptomatologie und Histologie
 - c Ätiologie
 - d Differentialdiagnose
 - e Therapie
 - f Prognose
- IV. Übersicht über die Stomatitis aphthosa
 - a Geschichte
 - b Symptomatologie und Histologie
 - c Ätiologie
 - d Differentialdiagnose
 - e Therapie
 - f Prognose
- V. Beziehungen zwischen Mundaphthen und Mund- und Zahnveränderungen
- VI. Eigene Untersuchungen
 - a Material und Methode:
 - 1. Patienten
 - 2. Statistisches Verfahren
 - b Ergebnisse
- VII. Besprechung der Ergebnisse
- VIII. Zusammenfassung
- IX. Literaturverzeichnis

I. EINLEITUNG

Dem Formenkreis der Aphthen zuzurechnen sind die chronisch-rezidivierenden Aphthen (ch.r.A.), der Trisymptomenkomplex BEHCET bzw. die Aphthosis TOURAINE und die Stomatitis aphthosa (Stom.aphth.). Diesen ätiologisch verschiedenen Erkrankungen gemeinsam ist die Effloreszenz der Aphthe.

Schon die Definition des Begriffes Aphthe (von aftai = Schwämmchen) bereitet einige Schwierigkeiten, vor allem hinsichtlich ihrer Entstehung. So sind auf den ersten Blick hin makroskopische Veränderungen, die an der Mundschleimhaut nach dem Platzen von kleinen Bläschen entstehen, kaum von den Aphthen zu unterscheiden. Als Aphthen werden allgemein solche Veränderungen an den Schleimhäuten des Mundes und des Genitales bezeichnet, die bis linsengroße, speckig belegte, mit rotem Hof umgebene, scharf begrenzte, isoliert stehende, aber z.T. auch gruppierte oder konfluierende Herde darstellen, denen keine Vesikulation vorausgeht.

Der häufigste Vertreter dieses Formenkreises sind die ch.r.A., die charakterisiert sind durch das wiederholte Auftreten an der Mundschleimhaut, sekundäre Ulkusbildung, Schmerzhaftigkeit und fehlenden Erregernachweis. Eine anlagebedingte Disposition soll ihren rezidivierenden Verlauf günstig beeinflussen.

Das Trisymptom BEHCET bzw. die Aphthosis TOURAINE ist gekennzeichnet durch Iritis, Mundaphthen und Genitalulzera. Hier wird eine virusbedingte und allergische Ätiologie diskutiert.

Im Verlauf der kausalanalytischen Aufklärung vieler Krankheitszustände gelang es z.T. schon recht früh, einige Erkrankungen als wohl definierte Krankheitsbilder abzugrenzen. Bei den Infektionskrankheiten gelang es dann später die Ursache auch ätiologisch aufzuklären. Als Beispiel sei die Stom. aphth. genannt. Die Bezeichnung "Herpes" wurde ursprünglich für "kriechende", d.h. fortschreitende, bläschenförmige Erkrankungen von Haut und Schleimhaut verschiedener Ätiologie benutzt.

Der Erreger wurde in den Effloreszenzen der Keratitis dendritica und in den Bläschen des Herpes labialis entdeckt und wegen des blanden Verlaufes lange Zeit als Herpes simplex Virus bezeichnet. Später hat man festgestellt, daß dieses Virus auch die Ursache von Encephalitiden und generalisierten Krankheitsformen sein kann. Aus diesem Grund und als Folge der Einteilung der Virusarten nach ihren strukturellen und biochemischen Eigenschaften hat man dem Herpesvirus den Namen Herpesvirus hominis gegeben.

In der vorliegenden Arbeit wurde unter Berücksichtigung neuerer Forschungsergebnisse über bisherige Erfahrungen zusammenfassend berichtet. Es wurde an Hand von 40 Aphthenpatienten, 5 Stomatitis aphthosa-Patienten und ebenso vielen Kontrollpersonen der Versuch der ätiologischen Klärung durch Virus-Antikörper-Nachweis und Virus-Isolierung bei diesen Krankheitsbildern nachvollzogen. Weiterhin wurde auf das Alter, Geschlecht und Allgemeinbefinden der Patienten, auf eine eventuell anlagebedingte Disposition und Therapie dieser Krankheitsbilder eingegangen. Außerdem wurde über Beziehungen zwischen Mundaphthen und Mund- und Zahnveränderungen diskutiert.

II. CHRONISCH-REZIDIVIERENDE APHTHEN

Geschichte

Die chronisch-rezidivierenden Aphthen (ch.r.A.) wurden erstmalig von MICULICZ als Aphthen bezeichnet. Die ersten Berichte über derartige Krankheitsfälle in Amerika wurden 1894 von JACOBI veröffentlicht. Er stellte diese Erscheinungen zunächst an Psychopathen fest und prägte daher den Ausdruck "Ulcus neuroticum". Von LÖBLOWITZ wurde diese Bezeichnung beibehalten, aber auch der Ausdruck "Ulcus aphthosum" verwendet. Es finden sich in der Literatur noch weitere Begriffe für diese Erkrankung wie "Stomato-Pharyngitis disseminata" von FRESE, der sich aber nicht durchsetzte oder "Aphthae resistentiae" von JADASSOHN und "Periadenitis mucosae necrotica recurrens" von EPSTEIN. EPSTEIN wählte diese Bezeichnung, da seiner Meinung nach eine Beteiligung der Schweißdrüsen vorliegt. In der amerikanischen Literatur werden die ch.r.A. "dyspeptic ulcer" genannt, da des öfteren gleichzeitig Magenstörungen vorliegen.

Symptomatologie und Histologie

Man erkennt anfangs eine kleine Infiltration, die als Knötchen unter der Schleimhaut imponiert und sehr schmerzhaft ist. Man beobachtet ein Anwachsen der knötchenförmigen Infiltration, bis in der Mitte eine stecknadelkopfgroße Erosion entsteht, die meistens nach 2 - 4 Tagen ulzeriert. Diese Veränderung ist rund bis oval gestaltet mit scharfem Rand von ungefähr Hirsekorn- bis Linsengröße. Das kraterartige Zentrum des Geschwürs ist mit einem fibrinösen, festhaftenden, graugelblich erscheinenden Belag versehen. Nach 8 - 10 Tagen kommt es zur Abheilung. In vielen Fällen bleibt, wie LORDICK beobachtete, eine schmerzhaft, ausgedehnte harte Infiltration in der Umgebung der Herde zurück. Die schmerzhaft Lymphknotenschwellung kann längere Zeit sistieren.

Die ch.r.A. kommen als Einzeleffloreszenzen in geringer Zahl vor. Die gesamte Mundschleimhaut wird im allgemeinen nicht in Mitleidenschaft gezogen, nur

in der Nähe der Aphthen macht sich des öfteren eine akute bis subakute Entzündung bemerkbar.

Nach LORDICK und SUTTON kann diese Mundschleimhautveränderung von einer schmerzhaften Lymphknotenschwellung begleitet sein, was allerdings KUMER nicht bestätigen konnte.

Als Prädilektionsstellen gelten die Schleimhautumschlagfalten des Ober- und Unterkiefers. Weitere Lokalisationen finden sich - der Häufigkeit nach aufgezählt - in den Schleimhauttaschen des Mundbodens, am Zungenrand, an der Zungenspitze sowie im Bereich des weichen Gaumens. Die Epidermis und das Übergangsepithel des Lippenrotes werden nicht befallen.

Die ch. r. A. treten häufig zur Zeit der Pubertät auf und werden noch oft zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr beobachtet; im späteren Alter trifft man sie seltener an. Frauen - insbesondere erwachsene - werden häufiger befallen als Männer. LORDICK betont, daß das Auftreten auch vor der Pubertät keine Seltenheit ist, und daß sie in jedem Alter vorkommen können. Nach SCHULZE sind meistens vasolabile, nervöse, leicht reizbare Menschen mit häufigen Magen-Darmbeschwerden davon befallen.

Das histologische Bild wurde u. a. auch von CABRÉ und BREHM aufgezeigt. Nach ihnen weist die Mundschleimhaut am Ort der ch. r. A. hochgradige Akanthose bis zu 23 Zellschichten auf mit nur wenig Spongiose und Rundzelleninfiltration. In der oberen Dermis kann man eine starke Zellinfiltration feststellen, die aus polymorph-kernigen Leukozyten und Zellen der histiozytären Reihe besteht. Die Lumina der Gefäße sind mit Erythrozyten gefüllt, die Intima ist ödematös geschwollen. Auffallend sind in der mittleren Cutis die zahlreichen und stark erweiterten Gefäße, die verdickte Wandungen besitzen. Die Zellen der Gefäßendothelien sind auseinandergerückt oder liegen inmitten der Wandungen. Die Gefäße selbst werden von zahlreichen Granulozyten und Lymphozyten durchsetzt. Einige Gefäßlumina sind durch Wandverdickungen verschlossen.

Ätiologie

Wie schon der Krankheitsbezeichnung zu entnehmen ist, rezidiert diese Art von Aphthen. Obwohl das rezidivierende Auftreten an keinen bestimmten Zyklus gebunden zu sein scheint, werden bei Frauen Aphthenschübe in der prämenstruellen Phase registriert.

Verschiedene Ursachen werden für die Erkrankung diskutiert:

Nach WEST sind vegetative Fehlregulationen wie Verdauungsstörungen und Änderungen der endokrinen Funktion für die ch.r.A. verantwortlich. Auch DEPPERT und HEUSER u.a. äußern sich in dieser Richtung.

Von SCHUERMANN wurden eingehende Untersuchungen durchgeführt, inwieweit hormonelle Einflüsse Veränderungen der Mundschleimhaut mit sich bringen. Seine Untersuchungen ergaben, daß die Mundschleimhaut zyklische Epithelveränderungen synchron mit den Epithelveränderungen der Vaginalschleimhaut durchläuft.

SCHULZE bezweifelte die Bedeutung des Vitaminmangels als Ursache, obwohl nach HEUSER eine Wiederkehr der ch.r.A. im Frühjahr und Herbst sowohl bei Männern als auch bei Frauen für einen Vitaminmangel sprechen sollte.

HÖRING sah die Ausbildung der ch.r.A. in Verbindung mit Allergien. Es ist festgestellt worden, daß z.B. mechanisch bedingte Schleimhautläsionen aphthöse Entwicklungen begünstigen können (JORDAN). Während BRESGEN eine traumatische Genese der ch.r.A. annahm, dachten JACOBI und SIBLAY an Trophoneurosen.

LORDICK definierte diese Erkrankung als "konstitutionell bedingte punktförmige neurotrophische Schleimhautschäden", die mehr oder weniger infiziert sind.

Die Untersuchungen von BLANK, CORIELL und SCOTT ergaben, daß die ch.r.A. nicht durch das Herpesvirus hominis hervorgerufen werden. Bei keinem ihrer Patienten war ein Virus nachweisbar; es wurden weder spezifische Antikörper im Blutserum noch Einschußkörperchen gefunden. Von FRESE wurden bakteriologisch Staphylokokken nachgewiesen, LÖBLOWITZ und STRANDBERG fanden zusätzlich Streptokokken.

Erbgang

Zur Untersuchung des Erbganges wurde von LORDICK das gehäufte Auftreten der ch.r.A. untersucht. In dem von ihm aufgestellten Stammbaum einer Familie, den er über 4 Generationen verfolgte, waren 12 Familienangehörige mit ch.r.A. behaftet und 18 frei davon. Dabei waren 9 der Aphthenträger und 9 der von ch.r.A. freien Familienmitglieder als psychopathisch bezeichnet worden. Eine Beziehung zwischen nervösen Symptomen und dem Auftreten von ch.r.A. ist jedoch schwer festzustellen, da die Abgrenzung recht subjektiv ist.

Der von KOCHS mitgeteilte Stammbaum beruhte dagegen auf der Untersuchung von 49 Familienangehörigen, von denen 17 mit ch.r.A. behaftet waren, davon 13 weibliche und 4 männliche Personen. KOCHS schloß daraus auf ein Überwiegen der Frauen als Aphthenträger, was ebenfalls von MICULICZ beschrieben wurde. Im Gegensatz dazu beobachtete LORDICK und ZSCHUNKE eine Bevorzugung von männlichen Sippenangehörigen.

Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch muß eine Abgrenzung gegen die Stom.apthh. erfolgen, weniger aus therapeutischen Gründen als auf Grund des infektiösen Charakters der letzteren. In der Schmerzhaftigkeit sieht KUMER ein diagnostisches Kriterium, indem nach ihm die schmerzhaften Aphthen echte sein sollen und die schmerzlosen den atypischen, dem Herpes simplex rezidivans nahestehenden zugerechnet werden. Zu den nicht infektiösen Aphthen werden auch die später behandelten BEHCET-Aphthen gezählt. Diese gehen mit aphthösen Erscheinungen der Mundhöhle einher und sind mit einer Hypopyon-Iritis, Geschwüren an der Genitalgegend und Thrombophlebitiden verbunden. Die tiefen Geschwüre der ch.r.A. können den Ulzera der Lues-Stadium III - ähnlich sein, doch sind die Entzündungsherde bei den ch.r.A. stärker ausgeprägt als bei der Syphilis. Zusätzlich läßt die Schmerzhaftigkeit, die Anamnese und die Serologie die Lues ausschließen. Auch die mucoso- (bucco-)

lymphonodale Form der Tularämie kann den ch.r.A. ähneln. Sie läßt sich durch Nachweis von Agglutininen im Serum ausschließen.

Therapie

Eine kausale Therapie der ch.r.A. ist nicht möglich, da die Ätiologie noch nicht umfassend geklärt ist. Es ist zu beachten, daß durch Einsetzen einer Therapie in der Abheilungsphase ein Behandlungserfolg vorgetäuscht werden kann. ZSCHUNKE empfiehlt als Therapie Vitamin C, ULLMANN u.a. Eisen und Lebertran. KRÜGER und RENNEFARTH, die keine Erfolge mit Vitaminen erzielen konnten, stellten innerhalb einer 2-jährigen Behandlungszeit fest, daß eine kleine Erhaltungsdosis von Prednisolon Rezidivfreiheit gewährleistet. Lutschen von Corticoidpastillen (Betnesol^R-Lutschpastillen) kann ebenfalls das Krankheitsbild günstig beeinflussen. Die von PFLAUM verwendeten Aureomycingaben beeinflussten das Krankheitsbild nicht positiv. Äußerlich anzuwendende Mittel wie Ätzen und Kauterisieren der ch.r.A. werden ebenso vorgeschlagen, von anderer Seite jedoch negativ beurteilt. Durch die Ätzmittel kommt es nämlich zu einer Vertiefung und Ausbreitung der aphthösen Nekrose in die angrenzende Schleimhaut. Recht günstig hinsichtlich Schmerzbekämpfung und Abheilung der ch.r.A. wirken Pinselungen mit 1 % wässriger Pyoktaninlösung. Von MUTSCHELKNAUSS wird eine wirksame Behandlung mit Hilfe eines Gewebeklebers beschrieben. Bei diesem Gewebekleber handelt es sich um ein Zyanoakrylat, das 1 - 10 Stunden auf der Schleimhaut haftet. Während des Haftens waren die 40 von ihm untersuchten Patienten schmerzfrei. Nach dem Abfallen des Klebers traten bei 85 % der Patienten keine neuen Schmerzen auf.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß alle hier erwähnten Therapievorschläge rein symptomatisch sind und bisher noch keine sichere Heilung sowie Rezidivfreiheit gewährleisten konnten.

Prognose

Die Prognose ist im allgemeinen gut. Die Veränderungen heilen spontan ab. In bezug auf die verhältnismäßig häufigen Rezidive und die oft mangelnde Beeinflussbarkeit ist die Voraussage schwierig.

III. TRISYMPTOMENKOMPLEX BEHCET bzw. GRANDE APHTHOSE von TOURAINE

Geschichte

Der türkische Dermatologe Hulusi BEHCET berichtete 1937 über "rezidivierende, aphthöse, wahrscheinlich virusbedingte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien". Nach TOURAINE ist dieses BEHCETSYNDROM eine fest umrissene, schwere Verlaufsform seiner "grande Aphthose". Das von BEHCET und TOURAINE beschriebene Syndrom ist ein Schulbeispiel dafür, wie durch synoptische Darstellung einzelner Krankheitsbilder der verschiedenen Fachdisziplinen im Laufe der Zeit das Bild einer Systemerkrankung entstanden ist. So beobachtete ISNARD 1818 Aphthen an den Schleimhäuten von Mund und Genitalien. Der Gynäkologe LIPSCHÜTZ beschrieb 1912 das Ulcus vulvae acutum. 1898 stellte der Ophthalmologe NEUSCHÜLER eine rezidivierende Iritis mit Hypopyon fest und BLÜTHE berichtete 1908 in seiner Dissertation über das gleichzeitige Auftreten von Iritis, Mundaphthen und Genitalulzera. Durch BEHCET wurden dann schließlich 1937 die Hypopyoniritis, die Mundaphthen und die genitalen Ulzerationen als Syndrom herausgestellt.

Symptomatologie und Histologie

Das aphthöse Erscheinungsbild wird als flüchtige, aber jahrelang rezidivierende Veränderung der Schleimhaut beschrieben.

Das makroskopische Bild der oralen und genitalen BEHCET-Aphthen unterscheidet sich nicht von dem der ch.r.A. . Die BEHCET-Aphthen findet man nicht nur an den Schleimhäuten, sondern auch an der äußeren Haut, wobei die Haut außerdem Pyodermien und erythema nodosumartige Veränderungen aufweist. Es treten auch akneiforme Erscheinungen an der Stirn, den Augenlidern und am Nacken auf. BECKER beschrieb einen Fall, in dem Arthritiden - meist nur eines Gelenkes - ein Früh- und Begleitsymptom der BEHCETschen Krankheit darstellen. Wird das Auge befallen, so stellt man eine Conjunktivitis, Iritis, Uveitis, Hypopyon,

Chorioiditis, Retinitis, Sehnervatrophie und Zentralvenenthrombose fest. Die dadurch eingeschränkte Sehkraft ist zwar anfangs z.T. reversibel, führt aber letztlich doch zur Erblindung. Ein Charakteristikum dieser Erkrankung ist der teils gleichzeitige, teils intervallartige Schleimhautbefall an Mund und Genitale. Nach SCHIMPF können die regionalen Lymphknoten druckschmerzhaft vergrößert und weich sein. Die Anzahl der BEHCET-Aphthen ist gering, wobei die aphthösen Geschwüre an der Vulva, Vagina und an den kleinen Labien etwa erbsengroß sind. HAENSCH konnte feststellen, daß bei Rezidiven der Befall bis in die tieferen Gewebeschichten geht. Lokalisationen sind der Häufigkeit nach Lippen, Tonsillen und Mundschleimhaut. Man findet diese Erkrankung häufiger in den östlichen Mittelmeerländern (KATZENELLENBOGEN, FEUERSTEIN). Befallen werden vorwiegend Erwachsene im Alter von 30 - 50 Jahren. Nach BERLIN sollen 2mal soviel Männer wie Frauen davon betroffen sein.

Den meisten Symptomen des BEHCET-Syndroms liegen aus histologischer Sicht vaskulär-pathologische Prozesse zu Grunde, wie diese besonders von BEHCET, TOURAINE, FORMAN, OLLENDORFF-CURTH und vielen anderen beobachtet wurde. Die aphthösen Veränderungen erkennt man als Peri- und Endovaskulitiden der Kapillaren und der kleinen arteriellen Gefäße der oberen Cutis. Diese Vaskulitiden führen sekundär zu Nekrosen. Auch Arterien und Venen der verschiedenen Körpergebiete können beteiligt sein. Nach den Untersuchungen von CABRÉ und BREHM konnte kein eindeutiger Unterschied zwischen den BEHCET-Aphthen und den ch.r.A. festgestellt werden.

Ätiologie

Die Ätiologie des Trisymptoms BEHCET ist bis heute noch nicht geklärt. Nach BEHCET ist es auf Grund des Trisymptomenkomplexes sicher, daß diese Erkrankung im Zusammenhang mit dem Gesamtorganismus gesehen werden muß. Seitdem BEHCET und BRAUN in Ausstrichpräparaten ein virusähnliches Gebilde gefunden haben, wird eine Virusätiologie diskutiert. Dieses "Virus" lag teils intra- teils extranukleär und erinnerte an die korpuskulären Elemente der Variola. Cornealversuche verliefen

jedoch negativ. Auch HAENSCH sah 1953 an Aphthenausstrichen zwar Elementarkörperchen, seine Tierversuche aber mußten negativ bewertet werden.

Eine allergisch bedingte Genese wurde von WEEKERS und REGINSTER, McMENEMY und LAWRENCE diskutiert. Bemerkenswert ist hierbei, daß die Gefäßveränderungen im histologischen Bild bei der Aphthose mit den Veränderungen der Vasculitis allergica übereinstimmen. Parallelen hierzu finden sich im Vergleich mit der Vasculitis allergica durch die überwiegende Beteiligung der Gefäße und der histologischen Ähnlichkeit.

Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch kommen die ch.r.A., das Erythema exsudativum multiforme und das Arzneimittelexanthem in Frage. Beim Erythema exsudativum multiforme sind jedoch meistens an der Haut typische Herde nachweisbar, während bei der schweren Form unter dem Bilde des STEVEN-JOHNSON-Syndroms an der Mundschleimhaut, an den Lippen und an dem Genitale mehr großblasige Veränderungen, die dann platzen und dann krustöse, meist hämorrhagische Auflagerungen aufweisen, nachweisbar sind.

Therapie

Die therapeutische Beeinflussbarkeit der Aphthosis ist schwierig. Eine spezifische Behandlungsmethode existiert noch nicht. Zur Anwendung gelangen Antipyretika, Antibiotika und Corticoide. BECKER erzielte mit einer kombinierten Prednison-Antibiotikatherapie einen Rückgang des Krankheitsbildes, doch konnten auch dadurch die Rezidive nicht verhindert werden.

Prognose

Ein ungünstiger Verlauf ist durch die Erkrankung des Nervensystems in Form einer Encephalomyelitis oder Meningoencephalitis sowie bei Nieren- und Augenbeteiligung

zu erwarten. Die Progredienz der Augenveränderungen läßt sich meistens nicht aufhalten, und durch die Erkrankung des Nervensystems kommt es nicht selten zu einem letalen Ausgang.

IV. STOMATITIS APHTHOSA

Geschichte

Die Zugehörigkeit der Stom. aphth. bzw. der Gingivo-Stomatitis herpetica zur Herpes simplex-Gruppe wurde von DODD und Mitarb. (1938) erkannt.

Das gleiche Krankheitsbild wird auch als Stom. maculofibrinosa, Stom. fibrinosa disseminata, Stom. serofibrinosa, Stom. herpetica, Stom. catarrhalis und als Mundfäule bezeichnet.

Symptomatologie und Histologie

Die Primärerkrankungen der Haut und Schleimhaut bieten ein recht einförmiges Bild, wobei Lokalisation und Ausmaß beträchlich differieren können. Die Inkubationszeit beträgt durchschnittlich 4 - 8 Tage; danach wird zunächst ein juckendes oder brennendes, stechendes Gefühl an den Stellen bemerkt, an denen nach einigen Stunden rötliche Papeln entstehen, die sich schnell in wasserklare Bläschen umwandeln. Sie sind prall gefüllt und stechnadelkopf- bis linsengroß. Sie trocknen schnell ein, und nach dem Abfallen der Kruste hinterbleiben rote Flecken, die bald abblassen. Die Krankheitsdauer ist auf 1 - 2 Wochen begrenzt. Des öfteren sind die benachbarten Lymphknoten druckschmerzhaft vergrößert. Erhöhte Temperaturen werden nicht selten beobachtet. Foetor und Erbrechen kommen vor.

Schmerzen beim Schlucken sind wahrscheinlich die Ursache des intensiven Speichelflusses. Wegen der Schmerzhaftigkeit verweigern die Kinder Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme. Dadurch kann es zu einer bedrohlichen Exsikkose bei mangelhafter Pflege der Kleinkinder kommen. Vorwiegend werden Kleinkinder im 1. - 3. Lebensjahr jedoch auch ältere Personen davon befallen (DODD und Mitarb.). Die gesamte Mundschleimhaut zeigt oftmals eine Gingivitis, Stomatitis und Alveolarpyorrhoe.

Die auf Mundschleimhaut begrenzte Erkrankung ist manchmal von fibrinösen Papeln im Gesicht begleitet. RITTNER und THALHAMMER sahen bei 3 Kindern an den Fingerbeeren und am Nagelrand Paronychien, die narbenlos abheilten. Erst später gelang es, den Erreger der Stom. aphth. auch in den Paronychien nachzuweisen. Nach den heutigen Kenntnissen breitet sich das Herpesvirus hominis (Herp. vir. hom.) bei der Primärinfektion über den gesamten Organismus aus. Die Primärinfektion verläuft in ca. 99 % klinisch inapparent. Im Verlauf der Infektion entstehen korpuskulär gebundene und "lösliche" Antigene. Die serologischen Herpesreaktionen werden positiv, da der menschliche Organismus Antikörper bildet: so kommt es zu einem beweiskräftigen Anstieg des Antikörpertiters. Nach der Erstinfektion bleiben 70-90 % der Menschen Virusträger und zeigen einen kontinuierlichen Antikörpertiter im Serum. Beim Auftreten eines Rezidivs bleiben die Antikörpertiter vorher und nachher auf gleicher Höhe. Das Rezidiv entsteht im immunen Organismus wahrscheinlich durch Störung des provokatorischen Gleichgewichtes.

Die Elementarkörperchen des Herp. vir. hom. sind kugelige Gebilde mit einem Durchmesser von 90 bis 150 m μ . Die kleineren Partikel heißen Nukleokapside und sind "inkomplett", während die großen Partikel als "komplett" oder "ausgereift" bezeichnet werden und von einer Hülle umgeben sind. In den Nukleokapsiden sind "Binnenkörperchen", in denen von EPSTEIN (1962) DNS vermutet wurde.

MORGAN und Mitarb., FALKE und Mitarb., WILDY und Mitarb. fanden beide Partikelformen sowohl in Ultraschallschnitten als auch in negativkontrastierten Präparaten.

Ätiologie

Die Infektion der Zelle beginnt durch Bindung des Herpesvirus an die Zelloberfläche. Anschließend gelangen die Elementarkörperchen durch Penetration in das Zytoplasma (HOLMES und WATSON; SIEGERT und FALKE). Des weiteren vermutet man einen fermentativen Abbau der Virushüllen bis zur freiliegenden DNS und eine Neusynthese in der Wirtszelle. Es wird auch für möglich gehalten, daß die Lipoproteine der

Wirtszelle oder lysosomale Enzyme im Zytoplasma die Freilegung der DNS bewirken. Das Herp. vir. hom. kann in Kulturen aus Kaninchennierenzellen gezüchtet werden, wobei man das Virus als cytopathogen erkennt. Der cytopathische Effekt tritt in Form einer Zellabkuglung oder als Riesenzellbildung auf und gilt als Indikator für die Virussynthese. Während der Virussynthese entstehen korpuskulär gebundene und "lösliche" Antigene; die löslichen Antigene lassen sich durch Ultrazentrifugation sedimentieren.

Differentialdiagnose

Der Unterschied zum Herpes simplex besteht in der Größe der Effloreszenzen, dem Mangel an Gruppierung und der Verbreitung auf große Teile der Mundschleimhaut. Die ch.r.A. zeigen eine geringere Anzahl von Effloreszenzen. Meistens werden Erwachsene davon befallen; familiäres Vorkommen ist gehäuft. Sie sind nicht infektiös und rezidivieren häufig. Die sekundär syphilitischen Plaques sind durch ihre Schmerzhaftigkeit ausgezeichnet. Soor muß durch mykologische, kulturelle Untersuchungen ausgeschlossen werden.

Therapie

Es wurde immer wieder in den letzten Jahrzehnten versucht, durch Applikation von Herpes-Impfstoffen den rekurrenden Verlauf der mehr lästigen als schmerzhaften Erscheinungen günstig zu beeinflussen. Diese Versuche gehen auf FRANK (1938) sowie BIBERSTEIN und JESSNER (1958) zurück. Sie wurden sehr unterschiedlich beurteilt und brachten oft nicht den gewünschten Erfolg. Nach HERTZ ist die lokale Therapie heute nicht mehr gerechtfertigt, da die Stom. aphth. eine rechtmäßig ablaufende Infektionskrankheit ist, die in ihrem akuten Stadium nicht zu beeinflussen ist. Nach ihm sind nur die Restzustände, die flachen Erosionen, mit äußeren Mitteln zu beeinflussen, wobei schon meistens eine Kamillenteespülung genügen soll. Von anderer Seite wurden Spülungen mit rosafarbener Kaliumpermanganatlösung, mit 3%igem Borwasser und 2%igem Wasserstoffsuperoxyd empfohlen. Die Elektrolyte müssen gegebenenfalls bei schmerzbedingter Flüssigkeits- und Nahrungskarenz substituiert werden.

Prognose

Die Prognose ist relativ gut. Eine Gefahr besteht in der bedrohlichen Exsikkose und in der bakteriellen Superinfektion.

V. BEZIEHUNGEN ZWISCHEN APHTHEN UND MUND- UND ZAHN- VERÄNDERUNGEN

In der Literatur gibt es nur wenige Angaben über eine eventuelle Beziehung zwischen Mundschleimhautaphthen und Mund- und Zahnverhältnissen. BEHCET vermutete bei 2 seiner mit BEHCET-Aphthen befallenen Patienten Zahnveränderungen als fokale Ursache. Bei dem 1. Patienten war zwischen den Zähnen $\frac{7-6}{4} \mid \frac{4-5}{8-5}$ eine Brücke vorhanden, deren Kronen den Zahnhals nur unvollkommen bedeckten. An den Wurzeln $\frac{7-6}{4} \mid \frac{7}{7}$ befanden sich Granulome. Zahn $\frac{5}{5}$ zeigte eine Periodentitis, an Zahn $\frac{6}{6}$ wurde eine resorbierte Cyste und ein Hohlraum zwischen 2 Wurzeln festgestellt. Bei dem 2. Patienten wurde eine Entzündung des Zahnfleisches beobachtet; der Zahnbefund war folgender: $\frac{7 \ 5 \ 3 \ 2 \ 1}{8} \mid \frac{1}{1} \quad \frac{6}{6}$; Brücken waren zwischen den Zähnen $\frac{7 \ 5 \ 3}{1} \mid \frac{6}{6} \frac{1}{7}$ vorhanden, die Zähne $\frac{2}{5} \mid$ und $\frac{1}{3}$ waren überkront. Granulome waren an den Wurzeln der Zähne $\frac{5 \ 2 \ 1}{8} \mid \frac{3 \ 4}{8}$ nachweisbar.

Folgende devitale Zähne hatten einen starken Lockerungsgrad: $\frac{3 \ 2 \ 1}{3} \mid \frac{1}{1}$. Die Zähne wurden in der Zahnklinik konservierend und chirurgisch behandelt. Seit dieser Zeit hatte sich der Zustand der Patienten gebessert. Auch bei dem 1. Patienten hatte die Zahnbehandlung im Vergleich zur Allgemeinbehandlung in bezug auf Heftigkeit, Dauer und Häufigkeit der Rückfälle bessere Erfolge gezeigt. BEHCET vertrat den Standpunkt, daß die Fokalsanierung eine wichtige Rezidivprophylaxe darstellt.

HAENSCH beobachtete bei 4 an ch.r.A. erkrankten Patienten Oberkiefer-Zahnprothesen; 3 Patienten wiesen zusätzlich Unterkiefer-Zahnprothesen auf. Die Mundschleimhautläsionen standen aber nur teilweise in lokaler Beziehung zu den Prothesen oder zu dem Haftgummiring. HAENSCH zweifelte nicht daran, daß derartige Noxen als Hilfsursache in Frage kommen könnten. Die Zahnprothesen wurden für längere Zeit nicht getragen; dies führte aber nicht zur Abheilung, wie es bei Druckgeschwüren der Fall ist.

Bemerkenswert ist bei dem Trisymptom BEHCET ein von dem Ophthalmologen BLOBNER 1937 beschriebenes Phänomen, wonach auf intracutane NaCL-Injektion an der Stelle der Injektion eine entzündliche Reaktion auftritt.

LAMMERT postulierte, daß die ch.r.A. häufig als Ausdruck einer allergischen Reaktion des Körpers auftreten können; als Allergene kommen Zahnersatz, die verschiedenen Metallegierungen im Munde und die spezifische Reaktion des Speichels in Betracht. Er unternahm den Versuch, eine Krankheitsbesserung durch Gebißsanierung (ebenso Zahnsteinentfernung und Taschenätzungen) zu erzielen, jedoch mit geringem Erfolg.

RITTNER und THALHAMMER fanden keinen Zusammenhang zwischen Stom. aphth.-Patienten und ihren Zahnverhältnissen.

STRANDBERG stellte an einer Patientin mit ch.r.A. schlechte Zähne fest.

EITMINAVICUTÉ berichtete von einem Fall, bei dem es auf Grund einer scharfen Zahnkante zu einer Verletzung und Aphthenbildung am Zungenrand gekommen war. Nach Abschleifen des Zahnes hatte sich die Aphthe zurückgebildet. Der Autor ist der Ansicht, daß aetherische Öle als Bestandteile von Zahnpasten, Zahnpulvern oder Mundwassern die Neigung zu Aphthenkrankheiten fördern können; jedenfalls ließen die Rezidive nach einer Umstellung der Zahnpflegemittel allmählich an Heftigkeit nach, wurden seltener oder hörten sogar auf.

VI. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

a MATERIAL und METHODE

1. PATIENTEN

Das Krankengut bestand aus 45 Personen, von denen 40 an ch.r.A. und 5 an Stom. aphth. erkrankt waren. Zum Vergleich wurde ein Kollektiv aus 45 Kontrollpersonen zusammengestellt, das in bezug auf Alter und Geschlecht dem Krankengut entsprach.

In der vorliegenden Arbeit wurde zuerst das Krankheitsbild der ch.r.A., anschließend das der Stom.aphth. abgehandelt. Auf folgende Kriterien wurde näher eingegangen:

I. Anamnese

- a) Familienanamnese (aphthöse Erkrankungen bei Eltern)
- b) Eigenanamnese (Alter und Geschlecht, Allgemeinbefinden, gastro-intestinale Affektionen, Menstruationsabhängigkeit)

II. Therapie und Therapieerfolg

III. Anzüchtung des Herp. vir. hom.

Von der aphthös veränderten Schleimhaut wurden jeweils 4 Abstriche gemacht mit Tupfern, die teils trocken teils mit steriler Kulturflüssigkeit angefeuchtet waren. Bei den Kontrollpersonen erfolgten die Abstriche am Mundboden. Das Untersuchungsmaterial wurde in Kaninchennierenzellkulturen gegeben, welche im Brutschrank bei 37°C über 8 Tage inkubiert wurden. Die Zellen wurden täglich auf das Auftreten eines cytopathischen Effektes durchmustert.

IV. Serologische Untersuchungen

Zur Durchführung der Komplementbindungsreaktion auf Herp. vir. hom. wurden jedem Patienten 2 x im Abstand von 15 Tagen 15 ml Blut entnommen.

Die unter III. und IV. aufgeführten Untersuchungen wurden im Institut für Medizinische Mikrobiologie, Abteilung für experimentelle Virologie, von Professor Dr. D. FALKE durchgeführt.

V. Eisenbestimmung im Serum

Zu der Bestimmung des Eisengehaltes im Serum (Methode nach SCHWEIZER-HALL) wurde von jedem Patienten 5 ml Blut entnommen und in eisenfreien Röhrchen aufbewahrt.

VI. Aphthen und Mund- und Zahnveränderungen

2. STATISTISCHES VERFAHREN

Die ausgezählten Häufigkeiten wurden in Tabellen eingetragen. Für die Beurteilung, ob die beobachteten Häufigkeitsunterschiede statistisch signifikant oder auffällig sind, wurde der Chi-quadratstest oder bei Gruppierung in eine Vierfeldertafel der exakte Test nach R.A. FISHER angewandt (PFANZAGEL, KOLLER).

Erreichte oder überstieg der berechnete Prüfwert den für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % tabellierten Grenzwert, so galt der Unterschied als signifikant; war der berechnete Prüfwert gleich oder größer als der für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % tabellierte Grenzwert aber kleiner als der für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % tabellierte Grenzwert, so galt der Unterschied als auffällig. Erreichte der berechnete Prüfwert die 5 % Grenze nicht, so galt der anhand des Beobachtungsumfanges beobachtete Unterschied als zufallsbedingt und sachlich nicht vorhanden (KOLLER).

b ERGEBNISSE

CHRONISCH-REZIDIVIERENDE APHTHEN

ad l.a) : Familienanamnese

Bei 30 Patienten mit chronisch-rezidivierenden Aphthen und 29 Kontrollpersonen konnte eine Familienanamnese erhoben werden.

Tabelle 1: Angaben über familiäres Auftreten von chronisch-rezidivierenden Aphthen bei beiden Personengruppen

ch.r.A. aufgetreten bei Eltern	Kollektiv	
	Aphthenpatienten	Kontrollpersonen
nur Vater	3	-
nur Mutter	9	3
Vater und Mutter	4	1
keiner von beiden	14	25
zusammen	30	29

Es zeigte sich anhand des FISHER-Tests, daß die Eltern von Aphthenpatienten (Vater, Mutter, Vater und Mutter) signifikant häufiger an ch.r.A. erkrankt waren als die Eltern der Kontrollpersonen. Hier wäre jedoch zu diskutieren, ob dieser Unterschied nicht evtl. darauf beruht, daß sich die Aphthenpatienten aus eigenem Interesse mehr um das Auftreten von ch.r.A. bei Eltern gekümmert haben als die Kontrollpersonen.

ad I.b) : Eigenanamnese

Tabelle 2: Angaben über Alter und Geschlecht der Aphthenpatienten

Alter von ... bis unter ... Jahren	Aphthenpatienten		zusammen
	männlich	weiblich	
10 - 20	-	3	3
20 - 30	21	7	28
30 - 40	2	4	6
40 - 50	1	2	3
	24	16	40

Es kamen 40 Patienten mit ch.r.A. zur Beobachtung. Das Krankengut dieses Kollektivs gliederte sich in 24 männliche und 16 weibliche Patienten. Der Großteil der erkrankten Patienten war 20 - 29 Jahre alt.

Tabelle 3: Gegenüberstellung des Allgemeinbefindens bei Aphthenpatienten und Kontrollpersonen

Kollektiv	Allgemeinbefinden		
	gut	schlecht	zusammen
Aphthenpatienten	39	1	40
Kontrollpersonen	35	5	40

Die Patienten mit ch.r.A. zeigten mit einer Ausnahme gutes Allgemeinbefinden. Die Krankheitssymptome der 6 Personen sind auf verschiedene Krankheitsursachen zurückzuführen (submandibulärer Abszess, Unterkieferfraktur, fließer Nasenrinnen, ...). Diese Patienten befanden sich in stationärer Behandlung.

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung verschiedener subjektiver Beschwerden bei Aphthenpatienten und Kontrollpersonen

Spezifische Symptomatik	Kollektiv	
	Aphthenpatienten	Kontrollpersonen
keine Symptomatik	25	33
starke Nervosität	4	3
gastro-intest. Beschwerden	7	4
Zyklusabhängigkeit	4	-
	40	40

Die meisten Patienten, die eine spezifische Symptomatik aufwiesen, zeigten gastro-intestinale Beschwerden in Form von Diarrhoe und Obstipation. Bei 4 Patientinnen ging die Erkrankung mit der Menses einher.

ad II.: Therapie und Therapieerfolg

Tabelle 5a: Vergleich von behandelten und unbehandelten Patienten mit chronisch-rezidivierenden Aphthen in bezug auf Abheilung der Effloreszenzen innerhalb von 48 Stunden.

Therapie	deutlicher Erfolg	kein merklicher Erfolg	zusammen
keine Behandlung	-	18	18
Behandlung	13	9	22
	13	27	40

Tabelle 5b: Aufgliederung der Behandlungsarten in Behandlung 1 und 2

Therapie	Erfolg	
	deutlicher Erfolg	kein merklicher Erfolg
Behandlung 1	6	8
Behandlung 2	7	1
zusammen	13	9

Therapie 1 = Mund- und Rachendesinfizientien, kristallisiertes Chlorphenol

Therapie 2 = Lokalanästhetika, Kortikoide, Vitamine

Zwischen Therapie 1 und 2 läßt sich anhand des Beobachtungsgutes kein Unterschied statistisch nachweisen.

ad III. Anzüchtung des Herpesvirus hominis

Tabelle 6: Der Nachweis des Herpesvirus hominis auf Kaninchennierenzellkulturen bei 36 Patienten mit chronisch-rezidivierenden Aphthen und 40 Kontrollpersonen

Kollektiv	cytopathischer Effekt	
	vorhanden	nicht vorhanden
Aphthenpatienten	-	36
Kontrollpersonen	-	40

Bei 4 Personen mit ch.r.A. konnten wegen Verunreinigung des Präparates die Untersuchungen nicht ausgewertet werden.

Bei den 36 Aphthenpatienten und 40 Kontrollpersonen war kein cytopathischer Effekt nachweisbar. Das beweist, daß das Herpesvirus hominis nicht die Ursache der Erkrankung ist.

ad IV. Serologische Untersuchungen

Tabelle 7: Komplementbindungsreaktion auf Herpesvirus hominis bei
 37 Patienten mit chronisch-rezidivierenden Aphthen und
 39 Kontrollpersonen

Verhalten der Antikörper	Kollektiv			
	Aphthenpatienten		Kontrollpersonen	
	beobachteter Wert	erwarteter Wert	beobachteter Wert	erwarteter Wert
gleichbleibend negativ	13	12,5	13	13,1
Titeranstieg 4-fach und mehr	5	9,5	13	10,2
gleichbleibend positiv	19	14,8	13	15,6
zusammen	37		39	

Von den 37 Aphthenpatienten wiesen 13 keine gegen Herpesvirus hominis gerichtete Antikörper auf. 19 Patienten zeigten einen gleichbleibenden Titer und 5 einen deutlichen Titeranstieg. Ein deutlicher Titeranstieg ist beweisend für eine augenblickliche Herpesvirus hominis-Infektion. Von den Kontrollpersonen waren 1/3 antikörperfrei, 1/3 zeigten einen gleichbleibenden Titer und 1/3 wiesen einen 4fachen oder höheren

Titeranstieg auf. der χ^2 -Test ergab mit $\chi^2 = 4,63$ keinen auffälligen Unterschied innerhalb der Antikörperverteilung zwischen den beiden Kollektiven. Die zum Vergleich herangezogenen Positivkontrollen werden in Tabelle 10 abgehandelt.

ad V.: Eisenbestimmung im Serum

Tabelle 8a: Qualitative Angaben über den Eisengehalt i.S. bei 37 Aphthenpatienten und 36 Kontrollpersonen.

Fe i.S.	Kollektiv	
	Aphthenpatienten	Kontrollpersonen
erniedrigt	5	8
normal	25	23
erhöht	7	5
zusammen	37	36

Zur Durchführung des Vierfeldertests wurde Tabelle 8a wie folgt umgeschrieben:

Tabelle 8b:

Fe i.S.	Kollektiv	
	Aphthenpatienten	Kontrollpersonen
normal	25	23
außerhalb der Norm	12	13
zusammen	37	36

Ein hoher Prozentsatz beider Personengruppen wiesen einen normalen Serumeisenspiegel auf.

Die Normwerte liegen zwischen 80 - 120% bei Frauen und 90 - 140% bei Männern.

Die erniedrigten und erhöhten Fe-Werte verteilten sich auf beide Personengruppen gleich.

ad VI.: Aphthen und Mund- und Zahnveränderungen

Ob die Mund- und Zahnverhältnisse - Anzahl der Zähne, Anzahl der verschiedenen Füllungsarten und Kariesanfälligkeit - sich auf das Auftreten von ch.r.A. auswirken, wurde anhand der folgenden Zusammenstellung untersucht.

Tabelle 9: Angaben über Anzahl der Zähne bei Patienten mit chronisch-rezidivierenden Aphthen und bei Kontrollpersonen

Gruppe	Anzahl der Zähne pro Patient		
	20	20	zusammen
Aphthenpatienten	2	38	40
Kontrollpersonen	4	36	40

Beide Gruppen wiesen fast ausschließlich über 20 Zähne auf.

Tabelle 10: Angaben über die Anzahl von nur Goldfüllungen, nur Amalgamfüllungen, von Gold- und Amalgamfüllungen bei beiden Untersuchungsgruppen

Gruppe	Füllungsmaterial und Anzahl der Füllungen						zusammen
	Gold		Amalgam		Gold und Amalgam		
	<6	>6	<6	>6	<6	>6	
Patienten mit ch.r.A.	2	1	5	1	20	11	40
Kontroll- personen	0	5	3	4	24	4	40

An der Aufstellung läßt sich kein Häufigkeitsunterschied in bezug auf Anzahl der Füllungen zwischen den beiden Gruppen ablesen.

Tabelle 11: Anzahl der Personen mit behandlungsbedürftiger Karies bei beiden Untersuchungsgruppen

Gruppe	Anzahl der Kariesstellen		
	keine Karies	Karies	zusammen
Aphthenpatienten	28	12	40
Kontrollpersonen	18	22	40
	46	34	

Die Kriterien für behandlungsbedürftige Karies waren das Steckenbleiben der Sonde im Zahnschmelz. Unberücksichtigt blieben die schon behandelten Zähne. Während

mehr als die Hälfte der Aphthenpatienten ein kariesfreies Gebiß aufwies, war über die Hälfte der Kontrollpersonen behandlungswürdig. Anhand des Beobachtungsumfanges ließ sich der Unterschied nicht sichern ($\chi^2 = 4,14$).

Im folgenden wurde die genaue Lokalisation der ch.r.A. untersucht.

Tabelle 12: Verteilung der chronisch-rezidivierenden Aphthen im Schleimhautbereich von nur Oberkiefer, nur Unterkiefer, sowohl Ober- als auch Unterkiefer

ch.r.A. im Kiefer	Anzahl der Patienten		
	männlich	weiblich	zusammen
nur Oberkiefer	4	5	9
nur Unterkiefer	20	8	28
sowohl Ober- als auch Unterkiefer	0	3	3
zusammen	24	16	40

Bemerkenswert ist die Lokalisation stets nur an einem Kiefer, wobei der Unterkiefer bevorzugt war. Der Häufigkeitsunterschied in der Lokalisation ist statistisch gesichert ($\chi^2 = 9,75$).

Tabelle 13: Angaben über Anzahl der chronisch-rezidivierenden Aphthen pro Patient, bei denen nur ein Kieferbereich befallen war

Lokalisation	Anzahl der Aphthen pro Patient			
	1	2	2	zusammen
Oberkiefer	9	0	0	9
Unterkiefer	23	3	2	28
zusammen	32	3	2	37

Die meisten Patienten wiesen nur eine Einzeleffloreszenz auf, die überwiegend im Unterkieferbereich zu finden war.

Auf eine differenzierte Lokalisation der ch.r.A. wurde im folgenden eingegangen.

Tabelle 14: Angaben über die Lokalisation von 49 beobachteten chronisch-rezidivierenden Aphthen

Lokalisation		Anzahl der ch.r.A.
Ober- kiefer	Lippenschleimhaut	
	Wangenschleimhaut	9
	Umschlagfalte	
	Alveolarfortsatz	2
Zunge		3
Unter- kiefer	Alveolarfortsatz	22
	Umschlagfalte	
	Wangenschleimhaut	
	Lippenschleimhaut	13
zusammen		49

Die überwiegende Zahl der im Oberkiefer lokalisierten ch.r.A. befand sich an der Lippen- und Wangenschleimhaut sowie an der Basis des Vestibulum oris.

Die ch.r.A., die im Unterkiefer lokalisiert waren, befanden sich in der Mehrzahl am Alveolarfortsatz und der Basis des Vestibulum oris, ferner an der Lippen- und Wangenschleimhaut. Die Zunge war selten befallen.

STOMATITIS APHTHOSA

5 Patienten dieses Krankheitsbildes wurden in das Versuchsprogramm aufgenommen.

ad I:

Tabelle 15: Angaben über Alter und Geschlecht der an Stomatitis aphthosa erkrankten Patienten

Alter	Stomatitis aphthosa Patienten		
	männlich	weiblich	zusammen
<2	2	1	3
2 und mehr	1	1	2
	3	2	5

Das Krankengut der Stomatitis aphthosa gliederte sich in 3 männliche und 2 weibliche Patienten. Der älteste Patient war 29 Jahre alt.

Tabelle 16: Allgemeinbefinden der 5 an Stomatitis aphthosa erkrankten Patienten

Allgemeinbefinden	Patienten
gutes Allgemeinbefinden	1
allgemeines Krankheitsgefühl	4

Die 4 an Stomatitis aphthosa erkrankten Kinder zeigten allgemeine Krankheits-symptome wie Übelkeit, Erbrechen, hohes Fieber und Durchfälle. Der erwachsene Patient war beschwerdefrei.

ad III.: In den folgenden 2 Tabellen wurde die Stomatitis aphthosa als Positivkontrolle zu den chronisch-rezidivierenden Aphthen dargestellt

Tabelle 17: Erregernachweis der Stomatitis aphthosa anhand des cytopathischen Effektes an 5 Patienten und ebensovielen Kontrollpersonen

Personen	cytopathischer Effekt	kein cytopathischer Effekt
Stom. aphth. Patienten	5	-
Kontrollpersonen	-	5

Der Erreger der Stomatitis aphthosa ist das Herpesvirus hominis, das durch den typischen cytopathischen Effekt nachgewiesen worden ist.

ad IV.:

Tabelle 18: Titerwerte bei der Komplementbindungsreaktion auf Herpesvirus hominis an 4 Patienten

Verhalten der Antikörper	Patienten	Kontrollpersonen
gleichbleibend negativ	-	5
Titeranstieg 4fach und mehr	4	-
gleichbleibend positiv	-	-
zusammen	4	5

Bei einem Kleinkind konnten wegen Verunreinigung des Präparates keine Untersuchungen durchgeführt werden. Deutliche Titeranstiege wurden bei den übrigen Patienten im Gegensatz zu den Kontrollpersonen festgestellt.

ad V.:

Tabelle 19: Eisenspiegeluntersuchungen bei 5 Patienten und ebensovielen Kontrollpersonen

Fe i. S.	Stomatitis aphthosa-Patienten	Kontrollpersonen
erniedrigt	4	2
normal	1	2
erhöht	-	1
zusammen	5	5

4 der 5 an Stomatitis aphthosa erkrankten Patienten wiesen einen erniedrigten Serumeisenspiegel auf (50,0 µg %, 62,4 µg %, 68,0 µg %, 70,0 µg %). Bei den 5 Kontrollpersonen waren 2 Werte ebenfalls unterhalb der Norm (52,0 µg %, 68,0 µg %) und 1 Wert erhöht (165,0 µg %).

VII. BESPRECHUNG der ERGEBNISSE

Wie bereits festgestellt wurde, ist die Ursache der chronisch-rezidivierenden Aphthen noch ungeklärt. KOCHS Untersuchungen brachten in dieser Frage erste Hinweise: Nach Auswertung eines Familienstammbaumes gelangte er zu der Auffassung, daß die chronisch-rezidivierenden Aphthen "dominant geschlechtsgebunden vererbt werden". Dieser Aussage wurde von ZSCHUNKE sowie von LORDICK widersprochen, der anhand eines Stammbaumes feststellte, daß die chronisch-rezidivierenden Aphthen von Vater auf den Sohn vererbt worden waren. Diese Ergebnisse konnten auch von LÖBLOWITZ und SCHERBER bestätigt werden. Ergänzend dazu wurden von HÜNGERLE genetische Untersuchungen gemacht, die zeigten, daß wahrscheinlich ein rezessiver oder multifaktorieller Erbgang für die chronisch-rezidivierenden Aphthen verantwortlich ist.

Unsere Untersuchungen zeigten diese familiäre Häufung ebenfalls: Bei einem Vergleich ergab sich, daß Eltern von Aphthenträgern 4mal so häufig chronisch-rezidivierende Aphthen aufwiesen als Eltern von Kontrollpersonen. Jedoch könnte dieses signifikante Ergebnis an unterschiedlich genauen Angaben der untersuchten Personen liegen.

Das Auftreten dieser Erscheinung wurde mit den verschiedensten Erkrankungen und Störungen in Verbindung gebracht. WEINBERGER beobachtete das Auftreten der Effloreszenzen im Verlauf einer alimentären Dyspepsie. In einem anderen Fall bestand gleichzeitig eine Colitis membranacea. EITMINAVICUTÉ beschrieb 2 Krankheitsfälle, bei denen Magen-Darm-Beschwerden im Sinne einer chronischen Obstipation vorlagen. Zusätzlich wurde noch von einer Patientin eine menstruelle Abhängigkeit beobachtet.

BRUBACHER vertrat die Meinung, daß Obstipation das Auftreten aphthöser Erkrankungen begünstigt.

Unsere Untersuchungen ergaben, daß 7 der 40 Aphthenpatienten unter gastro-intestinalen Affektionen - Diarrhoe und Obstipation - litten.

Die Verbindung zwischen dem Auftreten der chronisch-rezidivierenden Aphthen und dem Menstruationszyklus wurde von EITMINAVICUTÉ und genauer von PASCHKE beschrieben. PASCHKE führte das Auftreten dieser Erscheinung auf partielle arterielle Hyperämien und venöse Stauungszustände der Gingiva zurück. Die letzteren bedingen eine Schwellung und Auflockerung des Gewebes, wozu noch eine vermehrte Blutungsbereitschaft der Mundschleimhaut hinzukommt, die durch eine vagotonische Weitstellung der Kapillaren und durch die innersekretorische Wirkung des Ovars auf die Blutgerinnung im Sinne einer Verzögerung bedingt ist. 4 Patientinnen unseres Krankengutes sahen einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von chronisch-rezidivierenden Aphthen und ihrer Menses.

Da die Ätiologie dieser Effloreszenzen noch nicht abgeklärt ist, findet man unterschiedliche Therapievorschläge. Wir erzielten gute Erfolge mit kristallisiertem Chlorphenol. Nach Angabe der Patienten waren die Effloreszenzen innerhalb von 48 Stunden verschwunden.

Die Beobachtung, daß Frauen - insbesondere im Alter von 30 bis 40 Jahren - häufiger an chronisch-rezidivierenden Aphthen erkrankten als Männer, konnten wir nicht bestätigen. Unser Krankenkollektiv bestand überwiegend aus Männern im Alter von 20 bis 30 Jahren. Der Grund für diese Abweichung lag wahrscheinlich darin, daß das Patientengut grotenteils aus Studenten im Alter von 23 bis 25 Jahren bestand und eine andere Geschlechtsverteilung aufwies als die übrige Population.

Um die Ursache der Virusinfektion auszuschließen, wurden Zellkulturen angelegt und mit Abstrichmaterial beimpft. Da sich bei allen 36 untersuchten Aphthenpatienten kein Virus isolieren ließ, konnte mit Sicherheit das Herpesvirus hominis als Erreger der chronisch-rezidivierenden Aphthen ausgeschlossen werden.

Früher wurden häufig die chronisch-rezidivierenden Aphthen mit der Stomatitis aphthosa verwechselt. Um unter doppelten Beweis zu stellen, daß diese Aphthen keine Beziehung zur Herpesinfektion haben, wurde die KBR als serologischer Nachweis für Herpesvirus-Antikörper durchgeführt. 5 der 37 untersuchten Aphthenpatienten wiesen einen deut-

lichen Titeranstieg auf. Der deutliche Titeranstieg bedeutet, daß entweder kürzlich eine Herpesinfektion durchgemacht worden war, oder daß gerade eine inapparente Herpesinfektion abläuft. Der mindestens 4fache Titeranstieg gilt als Beweis für eine Primärinfektion mit dem Herpesvirus hominis (FALKE). Da viele Menschen eine inapparente Herpesinfektion durchmachen, ist der positive Ausfall der KBR in unseren Fällen nicht als Beweis für die ursächliche Bedeutung des Herpesvirus hominis in bezug auf das Auftreten der chronisch-rezidivierenden Aphthen zu sehen.

SUTTON u. a. empfehlen als therapeutische Maßnahmen Eisen und Lebertran. Wir konnten feststellen, daß 4 der 16 Frauen chronisch-rezidivierende Aphthen in Verbindung mit der Menses aufwiesen und somit ein Verlust an Eisen i. S. erklärbar ist. Der größte Teil der Patienten hatte den Serumeisenspiegel im Normbereich.

Als eine eventuelle Ursache für das Auftreten von chronisch-rezidivierenden Aphthen wurden auch Mund- und Zahnveränderungen angesehen. Eine Verbindung zwischen der Anzahl der Zähne und dem Auftreten von Aphthen konnte nach unseren Untersuchungen nicht festgestellt werden.

EITMINAVICUTÉ fand bei einer Patientin mit chronisch-rezidivierenden Aphthen eine scharfe Zahnkante.

Bei einem Aphthenpatienten fanden wir eine Aphthe am seitlichen Zungenrand in der Nähe eines überstehenden Inlays. Der Patient gab an, seit dem Einsetzen des Inlays diese Stelle oft mit der Zunge berührt zu haben, und durch den dauernden Reiz die Entstehung einer chronisch-rezidivierenden Aphthe bemerkt zu haben. Diese Erscheinung sollte man allerdings nur als mechanisch bedingte Schleimhautläsion ansehen.

LAMMERT machte für die Entstehung dieser Effloreszenzen allergisierende Substanzen wie zum Beispiel verschiedene Metalle im Mund verantwortlich. Wir kamen zu dem Ergebnis, daß die Aphthenpatienten nicht mehr Gold- und Amalgamfüllungen aufwiesen als die Kontrollpersonen. Von vielen Patienten wurde berichtet, daß zur Besserung dieser Erscheinungen eine Gebißsanierung vorgenommen wurde. Die Goldfüllungen haben im Vergleich zu den Amalgamfüllungen einen dauerhaften Randschluß.

Hierdurch wird die Sekundärkaries ausgeschaltet und somit eine eventuelle Entstehungsursache der chronisch-rezidivierenden Aphthen. Ebenso konnten wir feststellen, daß die Aphthenpatienten weniger Stellen mit zu behandelnder Karies aufwiesen als die Kontrollpersonen. Der Grund lag wahrscheinlich darin, daß durch den Hauszahnarzt neben der Aphthenbehandlung eine allgemeine Gebißsanierung durchgeführt wurde. In der Literatur konnten keine Angaben über eine Beziehung zwischen diesen Aphthen und Kariesanfälligkeit gefunden werden.

MATHIS stellte die Lippenschleimhaut sowie die Schleimhautumschlagfalten als Prädisloktionsstellen heraus. Wir fanden eine signifikant häufigere Lokalisation im Bereich des Alveolarfortsatzes und der Umschlagfalte des Unterkiefers. Interessant ist die Tatsache, daß an diesen Stellen der Kaudruck am stärksten weitergeleitet wird.

Das Krankengut der Stomatitis aphthosa bestand aus 5 Patienten, von denen 4 im Alter von unter 2 bis unter 10 Jahren waren. 3 dieser 4 Patienten waren unter 2 Jahren, der 4. Patient war 3 Jahre alt.

MATHIS kann beigepllichtet werden, daß besonders Kleinkinder von der Stomatitis aphthosa befallen werden, besonders zur Zeit der Dentition.

Erwachsene werden selten befallen; ebenso wie RUITER konnten wir einen derartigen Fall beobachten. Die 4 an Stomatitis aphthosa erkrankten Kleinkinder zeigten allgemeine Krankheits Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Fieber.

Wie schon von vielen Seiten berichtet, konnten auch wir die Ursache dieses Krankheitsbildes einer primären Herpesvirus-Infektion durch Virusisolierung und Herpesvirus-Antikörperanstieg bestätigen.

Der Serumeisenspiegel war bei 4 der 5 an Stomatitis aphthosa erkrankten Patienten erniedrigt.

In der Literatur konnten wir über eventuelle Eisenspiegelveränderungen bei der Stomatitis aphthosa keine Angaben finden.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

40 Patienten mit chronisch-rezidivierenden Aphthen wurden nach bestimmten Kriterien untersucht. Es ließen sich folgende Feststellungen treffen:

1. Eine familiäre Disposition konnte anhand des FISHER-Tests statistisch gesichert werden.
2. Das Prädilektionsalter der 24 männlichen und 16 weiblichen Patienten lag im 3. Lebensjahrzehnt. Eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts war statistisch nicht nachweisbar.
3. Zusätzliche Beschwerden wie gastro-intestinale Affektionen und starke Nervosität wurden mehrfach beobachtet.
Bei 4 Patientinnen trat die Erkrankung während der Menses auf.
4. Die Therapie ist aufgrund der noch ungeklärten Ätiologie rein symptomatisch. Mit kristallisiertem Chlorphenol, Lokalanästhetika, Kortikoiden und Vitaminen ließ sich eine erhebliche Schmerzlinderung und eine schnelle Abheilung der Effloreszenzen erreichen.
5. Die Anzüchtung des Herpesvirus hominis auf Kaninchennierenzellkulturen gelang ebenso wenig wie der Nachweis einer positiven Komplementbindungsreaktion auf Herpesvirus hominis. Als Positivkontrollen dienten 5 Patienten mit Stomatitis aphthosa.
6. Die Serumeisenspiegel zeigten nur geringfügige, statistisch nicht nachweisbare Abweichungen vom Normbereich.
7. Auffällige Gebißverhältnisse, insbesondere was die Anzahl der Zähne, den Kariesbefall sowie die Anzahl und Art der Füllungen betraf, stellten sich nicht dar.

8. Der Unterkiefer war signifikant häufiger von meistens nur 1 Aphthe befallen als der Oberkiefer, und zwar der Häufigkeit nach am Alveolarfortsatz, der Umschlagfalte und letztlich der Lippen- und Wangenschleimhaut.

5 Patienten mit Stomatitis aphthosa gelangten zur Beobachtung:

1. Das Prädilektionsalter von 1 - 3 Jahren konnte bestätigt werden. 1 Patient jedoch erkrankte erst mit 29 Jahren.
2. Die Kinder zeigten ein schweres Krankheitsbild mit Fieber, Schüttelfrost, Erbrechen und Durchfall.
3. Als Beweis für eine Herpesvirus-Infektion galt die Züchtung von Herpesvirus hominis und der mindestens 4fache Titeranstieg bei der Komplementbindungsreaktion.
4. Der Serumeisenspiegel war bei 4 Patienten erniedrigt. Statistisch war diese Verschiebung nicht nachweisbar.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

1. BECKER, J. Die BEHCETsche Krankheit.
Dtsch.med.Wschr. 87 (1962), 1903-1906
2. BEHCET, H. Über rezidivierende, aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien.
Dermat.Wschr. 105 (1937), 1152-1157
3. BEHCET, H. Kurze Mitteilung über Fokalsepsis mit aphthösen Erscheinungen an Mund, Genitalien und Veränderungen an den Augen, als wahrscheinliche Folge einer durch Virus bedingten Allgemeininfektion.
Dermat.Wschr. 107 (1938), 1037-1040
4. BERLIN, CH. BEHCETs Syndrome with Involvement of the Central Nervous System.
Arch.Dermat.Syph. 49 (1944), 227-233
5. BIBERSTEIN, H. Experiences with Herpin in recurrent Herpes
JESSNER, M. Simplex together with a Review and Analysis of the Literature on the Use of CNS-Substance as a Virus-Antigen-Carrier.
Dermatologica (Basel) 117 (1958), 267-287
6. BLANK, H. Dermatitis herpetiformis simplex, recurrent aphthous
CORIELL, L. ulcers.
SCOTT, T. J.Amer.Med.Ass. 142 (1950), 125
7. BLOBNER, F. Zur rezidivierenden Hypopyonitis.
Zschr. Augenhk. 91 (1937), 129
8. BLÜTHE, L. Zur Kenntnis des rezidivierenden Hypopyons.
Med. Diss. Heidelberg (1908)
9. BRAUN, H. Zur Virusgenese des Syndroms.
Dermat.Wschr. 107 (1938), 1177
10. BRESGEN, M. siehe: Ulcus neuroticum mucosae oris.
LÖBLOWITZ, J.
Arch.Dermat.Syph. 102 (1910), 203

11. BRUBACHER, M. Beitrag zu den chronisch-rezidivierenden Aphthen.
Dtsch.Mschr.Zahnk. 44 (1926), 331-333
12. CABRÉ, J.
BREHM, G. Histologische und immunbiologische Untersuchungen
zum BEHCET-Syndrom.
Dermat. Wschr. 150 (1964), 566-576
13. DEPPERT, K.A. Behandlung der habituellen Aphthen und der Stomatitis
aphthosa.
Zahnärztl. Praxis 16 (1965), 252-254
14. DODD, K.L.
JOHNSTON, G.M.
BUDDINGH, G.J. Herpetic Stomatitis.
J.Pediat. 12 (1938), 95
15. EITMINAVICIUTÉ, L. Erblichkeit bei rezidivierenden Aphthen.
Med.Diss. Tübingen (1949)
16. EPSTEIN, M.A. Nucleid Acid of Mature Herpes Simplex
Virus: its Type and Location.
Nature (Lond.) 194 (1962), 116
17. EPSTEIN, N. Aphthous stomatitis (chronic) periaadenitis mucosae.
Zbl. Haut-Geschl.Krkh. 35 (1931), 678
18. FALKE, D. Über serologische Beziehungen zwischen B. und Herpes-
simplex-Virus in der Komplementbindungsreaktion.
Zschr.Hyg. 150 (1964), 185-193
19. FALKE, D. Elektromikroskopische Befunde zur Frage der Doppel-
membranbildung des Herpes-Simplex-Virus.
Arch.Virusforsch. 9 (1964), 484
20. FORMAN, L. Thrombophlebitis und Arteriitis in der Pathologie des
BEHCET-Syndroms.
Hautarzt 11 (1960), 363-366
21. FRANK, S.B. Formolized Herpes Virus Therapy and the neutralizing
Substance in Herpes Simplex.
J. Investigat. Dermat. 1 (1938), 267-282
22. FRESE, O. Über eine eigenartige Erkrankung der Mund- und
Rachenschleimhaut.
Zschr.Laryng. 3 (1911), 455
23. HAENSCH, R. Chronisch rezidivierende Aphthosis.
Arch.Dermat.Syph. 195 (1952/53), 362-381

24. HERTZ, W. Über die Grundlagen zur kritischen Bewertung der Heilerfolge bei Stomatitis aphthosa; einige diagnostische und ätiologische Hinweise.
Münch.med.Wschr. 82 (1935), 1438-1441
25. HERZBERG, J. Gruppe der durch Herpes simplex-Virus verursachten Krankheiten.
in: Haut- und Geschlechtskrankheiten
von: BODE, H.G. und KORTING, G.W.
Fischer Verlag Stuttgart 1970, 324-330
26. HEUSER, H. Mundschleimhauterkrankungen.
Zahnärztl.Praxis 19 (1965), 238
27. HÖRING, F.O. Rezidivierende Stomatitis oder chronisch rezidivierende Aphthen.
Dtsch.med.Wschr. 80 (1955), 762-764
28. HOLMES, I.H.
WATSON, D.H. An Electron Study of the Attachment and Penetration of Herpes Virus in BHK Cells.
Virology 21 (1963), 112-123
29. HÜNGERLE, E. Zur Frage der Identität von BEDNARschen und chronisch rezidivierenden Aphthen.
Med.Diss. München 1966
30. ISNARD, C. siehe: L'Aphthose, von: TOURAINE, A.
Presse méd. 63 (1955), 1493
31. JACOBI, M. siehe: Aphthen und aphthöse Erkrankungen der Mundschleimhaut. von: KUMER, L.
Arch.Dermat.Syph. 182 (1941), 69-81
32. JADASSOHN, W. in: Aphthous stomatitis (chronic) periadenitis mucosa; von EPSTEIN, N.
Zbl. Haut-Geschl.Krkh. 35 (1931), 678
33. JORDAN, A. Rezidivierende Aphthen bei Erwachsenen.
Arch.Dermat.Syph. 168 (1933), 330-334
34. KATZENELLEN-
BOGEN, I.
FEUERMAN, J. Beitrag zum Morbus BEHCET.
Hautarzt 16 (1965), 13-18
35. KOCHS, A.G. Über die Vererbung der habituellen Aphthen.
Münch.med.Wschr. 87 (1940), 1080-1082

36. KOLLER, S. Neue graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen.
Steinkopf-Verlag Darmstadt 4. Aufl. 1966
37. KRÜGER, L. Die Prednisolonbehandlung der chronisch-rezidivierenden Aphthen.
RENNEFARTH, I. Dtsch.zahnärztl.Zschr. 16 (1961), 941-946
38. KUMER, L. Aphthen und aphthöse Erkrankungen der Mundschleimhaut.
Arch.Dermat.Syph. 182 (1941), 69-81
39. KUMER, L. Über Aphthenkrankheiten.
Med.Klin. 38 (1943), 342
40. LAMMERT, K.H. Ein Fall von Stomatitis aphthosa rezidivans.
Dtsch.Stomatologie 6 (1956), 543-547
41. LIPSCHÜTZ, B. Aphthenkrankheiten
in: Erkrankungen der Mundschleimhaut und der Lippen.
Von: SCHUERMANN, H., GREITHER, A.,
HORNSTEIN, O.
Urban und Schwarzenberg München 1966, 225
42. LÖBLOWITZ, J. Ulcus neuroticum mucosae oris.
Arch.Dermat.Syph. 102 (1910), 191-206
43. LORDICK, M. Habituelle Stomatitis aphthosa.
Dtsch.med.Wschr. 61 (1935), 1804-1805
44. MATHIS, H. Beitrag zur Morphogenese der Aphthen.
HERMANN, D. Dtsch.zahnärztl.Zschr. 17 (1962), 134-141
45. MC MENEMY, W.H. in: Histologische und immunbiologische Untersuchungen zum BEHCET-Syndrom.
LAWRENCE, B.J. Von: CABRÉ, J. und BREHM, G.
Dermat.Wschr. 150 (1964), 576
46. MICULICZ, J. Aphthenkrankheiten
in: Erkrankungen der Mundschleimhaut und der Lippen.
Von: SCHUERMANN, H., GREITHER, A.,
HORNSTEIN, O.
Urban und Schwarzenberg München 1966, 222

47. MORGAN, C. Electron Microscopic Observations on the Development
ROSE, H.M. of Herpes simplex Virus.
HOLDEN, M.
JONES, E.P. J.Exp. Med. 110 (1959), 643-656

48. MUTSCHELKNAUSS, J. Aphthenbehandlung mit Gewebekleber.
"Die Quintessenz" Referat Nr. 4357 (1971), 39-41

49. NASEMANN, TH. Die Behandlung von Aphthen.
Ärztl. Praxis H. 50 (1961), 2624

50. NEUSCHÜLER, A. siehe: Chronisch rezidivierende Aphthen
von HAENSCH, R.
Arch.Dermat.Syph. 195 (1952/53), 380

51. OLLENDORFF- Recurrent genito-oral Aphthosis and Uveitis with
CURTH, H. Hypopyon.
Arch.Dermat.Syph. (Chicago) 54 (1946), 179-196

52. OLLENDORFF- Fortschritte in der amerikanischen Dermatologie.
CURTH, H. Hautarzt 1 (1950), 193-199

53. PASCHKE, H. Über Veränderungen der Mundschleimhaut und ihre
Blutungsbereitschaft während der Menstruation.
Dtsch.zahnärztl.Wschr. 37 (1934), 215-218

54. PFANZAGEL, J. Allgemeine Methodenlehre der Statistik II
Götschen-Verlag Berlin 1966

55. PFLAUM, H.A. Chronisch rezidivierende Ulzerationen an Mund-
schleimhaut und Haut.
Med. Diss. Würzburg (1953)

56. RITTNER, W. Die Lokalbehandlung der Stomatitis aphthosa.
THALHAMMER, O. Dtsch.med.Wschr. 77 (1952), 1574-1587

57. RUITER, M. Necrotising Angiitides and their cutaneous Mani-
festations
in: Aktuelle Probleme der Dermatologie
von: SCHUPPLI, R.
Karger Verlag Basel 1959, 364-381

58. SCHERBER, G. Neuerliche Gegenüberstellung von 3 Fällen mit
Genitalgeschwürprozessen, im klinischen Bilde dem
Ulcus vulvae acutum entsprechend, im bakteriologischen
Befund verschieden.
Dermat.Wschr. 99 (1934), 1553-1558

59. SCHIMPF, A. Chronisch rezidivierende Aphthosis.
Hautarzt 15 (1964), 496-500
60. SCHUERMAN, H. Therapie cyclusbundener Stomatitis ulcerosa.
Med. Klin. 49 (1954), 940-941
61. SCHULZE, CH. Chronisch rezidivierende Aphthen.
in: Humangenetik, von: BECKER, P.E.
Thieme Stuttgart 1964, 433-434
62. SIBLEY, W.K. in: Familiär auftretende, rezidivierende Schleimhaut-
ulzeration in Mund und Rachen.
Von: STRANDBERG, J.
Dermat.Zschr. 18 (1911), 835
63. SIEGERT, R. Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die
FALKE, D. Entwicklung des Herpesvirus hominis in Kulturzellen.
Arch.Virusforsch. 19 (1966), 230-249
64. STRANDBERG, J. Familiär auftretende, rezidivierende Schleimhautulze-
ration in Mund und Rachen.
Dermat.Zschr. 18 (1911), 833-840
65. SUTTON, R.L. Herpes simplex.
SUTTON, R.L. jr. in: Diseases of the skin.
C.V. Mosby Company 1939, 841-846
66. TOURAINE, A. L'Aphthose.
Presse méd. 63 (1955), 1493
67. ULLMANN, K. Aphthen.
Dermat.Wschr. 85 (1927), 1361
68. WEEKERS, L. in: Histologische und immunbiologische Untersuchungen
REGINSTER, H. zum BEHCET-Syndrom.
von: CABRÉ, J. und BREHM, G.
Dermat.Wschr. 150 (1964), 576
69. WEINBERGER, W. Zur Ätiologie der Aphthen.
Zschr.Stomat. 32 (1934), 319-322
70. WEST, K. in: Behandlung der habituellen Aphthen und der Sto-
matitis aphthosa. von: DEPPERT, K.A.
Zahnärztl. Praxis 16 (1965), 252

71. WILDY, P. The Morphology of Herpes virus.
RUSSELL, W.C.
HORNE, R.W. Virology 12 (1960), 204-222
72. ZSCHUNKE, E. Habituelle Aphthen, unter hohen Dosen Vitamin C
 erscheinungsfrei.
Dermat. Wschr. 120 (1949), 266

Für die Überlassung der Arbeit
und die freundliche Unterstützung,
die mir jederzeit zuteil wurde,
möchte ich Herrn Professor Dr. Brehm
herzlich danken.

Ebenso gilt mein besonderer Dank Herrn
Professor Dr. Falke für die virologischen
Untersuchungen sowie Herrn Professor
Dr. Berger für die Mitwirkung bei der
statistischen Auswertung der Versuchs-
ergebnisse.

